



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 31/425 // (A61K 31/425, 31:355)</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 00/28992</b> <b>(43) Date de publication internationale: 25 mai 2000 (25.05.00)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR99/02753 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 9 novembre 1999 (09.11.99) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 98/14250 13 novembre 1998 (13.11.98) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). <b>(72) Inventeur; et</b> <b>(75) Inventeur/Déposant (US seulement):</b> DIB, Michel [FR/FR]; 11, rue Henri Michaux, F-75013 Paris (FR). <b>(74) Mandataire:</b> MORVAN, Michèle; AVENTIS PHARMA, Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony (FR).	<b>(81) Etats désignés:</b> AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
<b>(54) Title:</b> RILUZOLE AND ALPHA-TOCOPHEROL COMBINATION <b>(54) Titre:</b> ASSOCIATION RILUZOLE ET ALPHA-TOCOPHEROL <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns a combination of alpha-tocopherol and riluzole or a pharmaceutically acceptable salt thereof and the use of said combination for treating amyotrophic lateral sclerosis.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>Association d' alpha-tocophérol et de riluzole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé et utilisation de cette association pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.</p>		

# *UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION*

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

## ASSOCIATION RILUZOLE ET ALPHA-TOCOPHEROL

La présente invention concerne l'association d' $\alpha$ -tocophérol et de riluzole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé et l'utilisation de cette association pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

- 5 La sclérose latérale amyotrophique également connue sous le nom de maladie de CHARCOT et maladie de LOU GEHRIG a été décrite pour la première fois par CHARCOT en 1865. La SLA est une maladie mortelle résultant de la dégénérescence des motoneurones. La maladie s'accompagne d'une paralysie progressive, conduisant à la perte des fonctions motrices et respiratoires puis à la mort dans un délai de deux à  
10 huit ans après l'apparition des premiers symptômes.

A ce jour, seul le riluzole (2-amino-6-trifluorométhoxybenzothiazole) est commercialisé sous le nom de RILUTEK<sup>R</sup> pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Le riluzole permet principalement de ralentir la progression de la maladie.

- 15 Il a maintenant été trouvé que l'association de riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d' $\alpha$ -tocophérol (vitamine E) permet de ralentir la maladie d'une manière plus importante que le riluzole seul et aussi de diminuer la fatigue des patients et la concentration plasmatique de malondialdéhyde.

- L'étude a été réalisée chez 289 patients au total âgés de plus de 18 ans, atteints de  
20 SLA depuis moins de 5 ans et dont le rapport de la capacité vitale/ la capacité vitale normale théorique est supérieur ou égal à 60% (la capacité vitale est une mesure classique de routine de la fonction respiratoire également appelé épreuve fonctionnelle respiratoire).

Les patients sont divisés en 2 groupes :

- 25 groupe 1 : 145 patients traités avec 100 mg/jour de riluzole par voie orale et 1000 mg/jour d' $\alpha$ -tocophérol par voie orale,

groupe 2 : 144 patients traités avec 100 mg/jour de riluzole par voie orale et du placebo.

Certains patients des 2 groupes ne répondant plus, dans une deuxième évaluation, aux critères d'inclusion ou bien n'ayant pas suivi le traitement correctement, n'ont pas été  
5 pris en compte pour la détermination des résultats.

Les malades sont suivis pendant une année. Les résultats sont mesurés sur des échelles fonctionnelles (stades fonctionnels de Munsat (RIVIERE et coll., Arch. Neurol., 55, 526 (1998)), échelle visuelle analogique (EVA) pour la fatigabilité (LACOMBLEZ et coll., The Lancet, 347, 1425 (1996); BENSIMON et coll., New  
10 England Journal of Medicine, 330, 585 (1994)) et concentration plasmatique du malondialdéhyde, un marqueur biochimique du stress oxydatif (FAVIER, Analysis of free radicals in biological systems, Birk Hauser, Basel/Switzerland, 1995 p 100-117)).

Le stade fonctionnel A de Munsat concerne les patients de stade moyen ou modéré :

- stade moyen : déficit moyen dans 3 régions (parole, bras et jambe),  
15 fonctionnellement indépendant dans la parole, activités des extrémités supérieures dans la vie quotidienne et ambulation,

- stade modéré : déficit moyen dans 3 régions ou déficit modéré à sévère dans une région alors que les 2 autres régions sont normales ou légèrement affectées.

Le stade fonctionnel B de Munsat concerne les patients de stade sévère ou final :

20 - stade sévère : nécessité d'assistance dans 2 ou 3 régions, parole dysarthrique et/ou patients nécessitant de l'assistance pour marcher et/ou nécessitant de l'assistance pour les activités des extrémités supérieures dans la vie quotidienne,

- stade final : utilisation non fonctionnelle d'au moins 2 régions et utilisation modérée ou non fonctionnelle de la troisième région.

L'évolution des stades fonctionnels A et B est déterminée au moment de l'inclusion (M0) et après 12 mois de traitement (M12). Les résultats obtenus sont les suivants :

	RILUZOLE ET PLACEBO (nombre de patients)	RILUZOLE ET $\alpha$ -TOCOPHEROL (nombre de patients)
Etat à l'inclusion (M0)		
stade A	109	112
stade B	10	10
Etat après traitement (M12)		
stade A	56	73
stade B	63	49

Ces résultats démontrent qu'après 12 mois de traitement avec riluzole et placebo 53 patients (44,5%) présentent une aggravation de la maladie et 66 patients (55,3%) ne  
5   présentent pas de changement alors que chez les patients traités avec l'association riluzole et  $\alpha$ -tocophérol seulement 39 patients (32%) présentent une aggravation et 83 patients (68%) ne présentent pas de changement.

La progression de la maladie est donc plus diminuée par l'association riluzole et  $\alpha$ -tocophérol que par le riluzole seul.

- 10   La fatigabilité est mesurée selon l'échelle visuelle analogique (EVA) à l'inclusion des malades (M0) et à 3 mois (M3).

Dans ce test, les valeurs moyennes obtenues sont les suivantes :

	EVA à M0 (mm)	EVA à M3 (mm)	$\Delta$ M0-M3 (mm)
RILUZOLE ET PLACEBO (115 patients)	48,4	65,7	17,3
ASSOCIATION RILUZOLE ET $\alpha$ -TOCOPHEROL (118 patients )	46,4	58,6	12,2

Ces valeurs démontrent clairement que les patients traités par l'association riluzole et  $\alpha$ -tocophérol sont moins fatigués que les patients traités par riluzole et placebo.

La concentration plasmatique du malondialdéhyde qui serait un facteur prédictif de l'évolution de la SLA, a été déterminée au moment de l'inclusion des malades (M0) et à 3 mois (M3).

Les moyennes des concentrations obtenues sont les suivantes :

	Concentration à M0 ( $\mu$ M)	Concentration à M3 ( $\mu$ M)	$\Delta$ M3-M0 ( $\mu$ M)
RILUZOLE ET PLACEBO (65 patients)	2,94 $\pm$ 0,40	2,72 $\pm$ 0,40	0,22 $\pm$ 0,40
ASSOCIATION RILUZOLE ET $\alpha$ -TOCOPHEROL (58 patients)	2,86 $\pm$ 0,40	2,36 $\pm$ 0,30	0,50 $\pm$ 0,50

- 5 Ces résultats démontrent que la concentration plasmatique de malondialdéhyde est augmentée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (concentrations à M0) et diminue pendant le traitement mais de manière plus significative avec l'association riluzole et  $\alpha$ -tocophérol qu'avec le riluzole seul.

- 10 Comme sels pharmaceutiquement acceptables du riluzole peuvent être notamment cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrate, sulfate, nitrate, phosphate ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, oxalate, benzoate, fumarate, maléate, méthanesulfonate, iséthionate, théophylline-acétate, salicylate, phénolphthalinate, méthylène-bis- $\beta$ -oxynaphtoate ou des dérivés de substitution de ces dérivés.

- 15 L'association peut être employée par voie orale, parentérale ou rectale soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

- 20 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques comprenant l'association riluzole et  $\alpha$ -tocophérol à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables et/ou éventuellement en association avec un autre produit pharmaceutiquement compatible et physiologiquement actif.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, les principes actifs sont mélangés à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon.

- 5 Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

- Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.
- 10

- Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.
- 15
- 20
- 25

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylèneglycols.

La présente invention concerne également la méthode de traitement des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique qui consiste à administrer au patient une association  $\alpha$ -tocophérol et riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

- 5 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement de 10 à 400 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 à 200 mg de riluzole et de 250 à 4000 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires de 100 à 1000 mg d' $\alpha$ -tocophérol.
- 10 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.



## REVENDICATIONS

- 1 - Association d' $\alpha$ -tocophérol et du riluzole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
- 2 - Association selon la revendication 1 dans lesquelles on utilise 10 à 400 parties en poids de riluzole pour 250 à 4000 parties en poids d' $\alpha$ -tocophérol.
- 3 - Association selon l'une des revendications 1 ou 2 comme préparation combinée pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps.
- 4 - Association selon l'une des revendications 1 à 3 pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.
- 5 - Utilisation du riluzole pour la préparation de l'association selon la revendication 1.
- 6 - Composition pharmaceutique constituée d'une association selon la revendication 1 à l'état pur ou en présence de tout diluant ou adjuvant compatible et pharmaceutiquement acceptable.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/FR 99/02753

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/425 //(A61K31/425,31:355)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ROSS M.A.: "Acquired motor neuron disorders" NEUROLOGIC CLINICS (NEUROL. CLIN.), 1997, 15/3 (481-500), XP002108929 United States page 490, paragraph 2	1-6
Y	page 491, paragraph 2 - paragraph 3 ---	1-6
Y	GURNEY ME ET AL: "Pathogenic mechanisms in familial amyotrophic lateral sclerosis due to mutation of Cu, Zn superoxide dismutase." PATHOL BIOL (PARIS), JAN 1996, 44 (1) P51-6, XP002108930 FRANCE page 54, column 2, paragraph 3 -page 55, paragraph 1 --- <div style="text-align: center;">-/-</div>	1-6
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</span> <span><input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span> </div>		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">17 February 2000</div>		Date of mailing of the international search report  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">23/02/2000</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Leherte, C</div>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No.

PCT/FR 99/02753

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>MILLER R.G.: "New approaches to therapy of amyotrophic lateral sclerosis" WESTERN JOURNAL OF MEDICINE (WEST. J. MED.), 168/4 (262-263), XP002108931 United States page 262, column 2, paragraph 1 - paragraph 2</p> <p>-----</p>	1-6

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema . Internationale No  
PCT/FR 99/02753

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 A61K31/425 //(A61K31/425,31:355)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	ROSS M.A.: "Acquired motor neuron disorders" NEUROLOGIC CLINICS (NEUROL. CLIN.), 1997, 15/3 (481-500), XP002108929 United States page 490, alinéa 2	1-6
Y	page 491, alinéa 2 - alinéa 3	1-6
Y	GURNEY ME ET AL: "Pathogenic mechanisms in familial amyotrophic lateral sclerosis due to mutation of Cu, Zn superoxide dismutase." PATHOL BIOL (PARIS), JAN 1996, 44 (1) P51-6, XP002108930 FRANCE page 54, colonne 2, alinéa 3 -page 55, alinéa 1	1-6
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  17 février 2000		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  23/02/2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Fonctionnaire autorisé  Leherste, C

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema . Internationale No

PCT/FR 99/02753

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>MILLER R.G.: "New approaches to therapy of amyotrophic lateral sclerosis"  WESTERN JOURNAL OF MEDICINE (WEST. J. MED.), 168/4 (262-263), XP002108931  United States  page 262, colonne 2, alinéa 1 - alinéa 2  -----</p>	1-6